Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität in München
Vorstand: Geh. Rat Prof. Dr. W. Straub

Über Digitalisauswertung

Ein Beitrag zur Frage:
Kann die Meerschweinchen-Methode von Knaffl-Lenz die Auswertung am Frosch ersetzen?

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayrischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Max Stadelmayr
aus München

1939

Druck: J.G. Weiß'sche Buchdruckerei, München

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:

Geh. Rat Prof. Dr. W. Straub

Tag der Promotion:

13. Februar 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554006_0015

Mit der ersten brauchbaren tierexperimentellen Wertungsmethode für Digitalisdrogen trat Houghton (1897) an die Öffentlichkeit und ermöglichte damit einen Ausbau der Digitalisbehandlung auf viel sicherer und breiterer Grundlage. Seither sind ungezählte Untersuchungen über chemische und biologische Digitaliswertungen angestellt worden, deren wertvoller Niederschlag der Hygieneorganisation des Völkerbunds zur internationalen Regelung vorgelegt wurde. (Knaffl-Lenz 1928.) Diese beschloß damals die Froschmethode und die von Magnus modifizierte Hatcher'sche Katzenmethode als derzeit genügend verläßliche biologische Eichungsmethoden zu empfehlen. — Bei den Froschmethoden unterscheidet man zeitlose und zeitgebundene. Die zeitgebundenen, von Focke (1910) eingeführt, arbeiten mit gefensterten Temporarien. Die Versuchsdosen werden in den Lymphsack injiziert und ihre Wirkung nach verschieden langer Zeit (30 Minuten bis 2 Stunden) am tonischen Stillstand des freiliegenden Herzens beobachtet. Die verschiedenen Resorptionsbedingungen der einzelnen Drogen hatten aber zu ungenaue Ergebnisse zur Folge. Dieser Nachteil fällt bei der zeitlosen Methode weg. Diese älteste, von Houghton (1898) angegebene Methode, ist in ihrer Verbesserung durch Führer und Straub (1926) heute in Deutschland amtlich vorgeschrieben.

Gesunden männlichen Temporarien, von maximal 40 g Gewicht, werden in Vorversuchen Dosen von 20 Prozent Abstand in den Bauchlymphsack injiziert. Der Mittelwert zwischen der kleinsten wirksamen und der größten unwirksamen Dosis ist der erste Annäherungswert an den gesuchten. Die Wertung ist beendet, wenn von zwei um 10 Prozent auseinanderliegenden Dosen die größere mehr, die kleinere weniger als die Hälfte der Frösche tötet. Das internationale bzw. nationale Standardpräparat muß zu gleicher Zeit und in derselben Weise mitgeprüft werden, da die Digitalisempfindlichkeit der Frösche erfahrungsgemäß klimatischen, jahreszeitlichen und Temparatureinflüssen ausgesetzt ist. Diese Schwankungen der Ansprechbarkeit stören die Froschmethode fühlbar, so daß die Warmblütermethoden, welche diese Nachteile nicht aufweisen, seit ihrer Einführung rasch allgemeines

Interesse fanden. Unter diesen ist die erwähnte Hatcher-Brody'sche Katzenmethode wohl am meisten erforscht und verbessert worden. (Magnus, De Lind-van Wyngaarden.)

In ihrer heutigen Anordnung wird dem von Anfang an unter künstlicher Atmung gehaltenen äthernarkotisierten Tier die Versuchslösung aus einer Bürette mit konstanter Geschwindigkeit in die Jugularvene gebracht, während der von der Carotis her registrierte Blutdruckabfall als Test für den Herzstillstand gilt. (Burn „Biolog. Auswertungsmethoden".) Nyiri und Du Bois (1930) empfehlen, statt Katzen Kaninchen zu verwenden, da die Ergebnisse eine geringere Streuung aufwiesen.

Daneben hat die von Knaffl-Lenz (1926) ausgearbeitete Methode am Meerschweinchen wegen der viel billigeren Versuchstiere und der Zeitersparnis mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Schon auf der eingangs erwähnten Genfer Konferenz (1928) wurde sie als wertvoll, aber noch zu wenig systematisch nachgeprüft bezeichnet. Inzwischen haben Burn (1928), Gaddum (1932), Gage (1933) und m. W. zuletzt Gram (1938) diese Methode angewandt und bezeichnen sie als ebenso genau wie die Katzenmethode. Nach Weese scheint sie besonders in England und Österreich die Katzenmethode allmählich zu verdrängen.

Vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen biologischen Auswertungsmethoden stellten Edmunds, Lovell und Braden (1929) an. Aus ihrer in Weeses „Digitalis" veröffentlichten Tabelle geht hervor, daß die zeitlose Froschmethode und die Katzenmethode völlig parallel verlaufen, also gleichwertig sind. Wasicky, Lasch und Schonovsky (1926) stellen eine gute Übereinstimmung zwischen diesen beiden amtlich anerkannten Methoden mit Infusen verschiedener Digitalisarten fest. Fromherz und Welsch (1931) fanden: bei Digitoxin und digitoxinhaltigen Fraktionen konnte „ohne einen großen Fehler die Froschmethode durch die Katzenmethode ersetzt werden, und umgekehrt". Dagegen steigt die Differenz der Wirksamkeit bei Gitalin und Gitoxin im Verhältnis 1:3. Sie stellen die Forderung auf, daß der Standard dem zu untersuchenden Präparat qualitativ — also dem Verhältnis seiner Bestandteile nach — gleichartig sein muß. Daraus ergibt sich schon, daß die vergleichende Digitaliswertung ihre Hauptbedeutung für die Differenzierung der Digitalispräparate nach ihrem verschiedenen Gehalt an Wirkstoffen hat. Knaffl-Lenz (1928) und Fromherz, Welsch (1931) haben diese Erkenntnis in Versuchen weiter ausgebaut und zur Analyse von Spezialitäten benutzt. Weitere vergleichende Versuche stellten Swanson und Hargreaves (1928) mit einer Anzahl von

Digitalispräparaten an. Sie verwendeten die Einstunden- und zeitlose Frosch-, ferner die Meerschweinchen-, Katzen- und kolorimetrische Methode. Die mit den biologischen Methoden erhaltenen Werte stimmen ziemlich konstant überein. Die kolorimetrische Methode ergibt abweichende Werte. (Zitiert aus Munch „Bioassays".) Dort ist eine Tabelle veröffentlicht, aus der das Verhältnis der zeitlosen Froschmethode zur intravenösen Infusion am Meerschweinchen folgendermaßen hervorgeht. (Über die Bereitung der Tinkturen finden sich keine Angaben.)

Tinkture	I	II	III	IV
MLD Frog	91	97	70	95
MLD Guinea pig	85	90	60	90

J. C. Gage (1933) untersuchte vier verschiedene Pulver von „Digitalin" mit der zeitlosen Frosch- und der Knaffl-Lenz'schen Meerschweinchenmethode. Er verglich die Ergebnisse mit einer frisch bereiteten Tinktur vom Digitalis-Standard-Pulver B. P. 1932, um eine „Stärkeeinheit pro ccm" zu erhalten. Er berichtet: „Die Ergebnisse der beiden biologischen Methoden stimmen überraschend gut überein. Trevan, Boock, Burn und Gaddum haben bei ähnlichen Vergleichen schlechte Ergebnisse bekommen. Meine Ergebnisse beweisen, daß verschiedene Digitalin-Proben sowohl mit der Frosch-, als auch mit der Meerschweinchenmethode geprüft, dasselbe Stärkeverhältnis zum internationalen Standardpulver haben, und daß es daher gerechtfertigt ist, ihre Stärke in Einheiten auszudrücken. Es ist jedoch nicht sicher, ob sie dieselbe Stärke haben, wenn man sie mit der Katzen- oder einer anderen erprobten Methode prüft; außer wenn Versuche dieses ergeben."

Seine Tabelle:

(Die Ziffern bedeuten „Einheitszahlen pro g", errechnet aus dem Vergleich mit dem Standard.)

	A	B	C	D
Frog	252	76	171	95
Guinea pig	250	55	163	87

Es war nun die Aufgabe gestellt, die Knaffl-Lenz-Methode zu erproben und sie zu der gleichzeitig am Institut ausgeführten Auswertung am Frosch (Triendl) in Beziehung zu setzen. Wenn diese Methode geeignet sein soll, die zeitlose Froschmethode, da, wo es wünschenswert erscheint, zu ersetzen, so müssen die mit beiden Methoden für dieselben Zubereitungen erhaltenen Werte gleichsinnig variieren. Man muß also von dem mit der Knaffl-Lenz-Methode ermittelten Meerschweinchentiter durch einen Faktor auf den Froschtiter kommen.

Die neueste Darstellung der Methode, wonach auch die genannten Verfasser arbeiteten, gibt Knaffl-Lenz (1935) selbst:

Meerschweinchen im Gewicht von 550—800 g werden mit 2—3 ccm einer 25%igen Urethanlösung unter Vermeidung von Äther narkotisiert. Nach zwei bis drei Stunden wird in die freigelegte Jugularvene aus einer Bürette die Digitalis-Versuchslösung mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ccm/min infundiert. Der Herzschlag wird durch die Brustwand palpiert. Von dem Moment an, wo er nicht mehr gefühlt wird, setzt künstliche Atmung ein, da jetzt der Thorax zur genauen Bestimmung des Herzstillstands eröffnet werden muß. Die Infusionsgeschwindigkeit wird gegen Ende verlangsamt.

Diese Thoraxeröffnung, analog der Hatcher'schen Katzenmethode, bedeutet einen ziemlich schockartigen Eingriff. Die unvermeidliche plötzliche Druckänderung kann leicht das Ergebnis beeinflussen. Es wurde daher versucht, dieses Trauma dadurch zu umgehen, daß man die Aktionsströme des Herzens in einem Saitengalvanometer beobachtete. Bei den Versuchen mit verschiedenen Präparaten hat sich gezeigt, daß man im Galvanometer nicht nur den Eintritt und Verlauf der toxischen Digitaliswirkung durch Änderung der Saitenamplitude, sondern auch die letzte Ventrikelkontraktion am plötzlichen völligen Stillstand der Saite genau feststellen kann.

Versuchsanordnung und -verlauf.

Meerschweinchen im Gewicht von 300—755 g werden mit 1,5 g/kg Urethan (in 25%iger Lösung) intramuskulär narkotisiert. Nach zwei bis drei Stunden wird eine Jugularvene freigelegt und eine Kanüle fest eingebunden. Es erwies sich als ausreichend, wenn man das Tier auf dem Brett unter der Heizbirne

nur mit den Hinterbeinen befestigt. Mit freiem Kopf und Vorderbeinen herrschen günstigere Atmungs- und Kreislaufbedingungen. In den Dauerinfusionsapparat nach Straub gibt man die am besten vor jedem Versuch (siehe Ergebnisse I) frisch bereitete Digitalislösung in einer Stärke, daß sie in etwa 3—6 ccm die tödliche Dosis enthält. Dann werden zwei Nadelelektroden in die Brachialmuskulatur beider Vorderbeine gestochen, welche die am Herz auftretenden Aktionsströme über einen Kondensator von 20 M. F. dem gut geerdeten Galvanometer zuleiten.

Die Aktionsströme äußern sich darin als rhythmische Ausschläge der Saite mit einer Amplitude von zirka $^1/_2$ Skalenteilstrich. Jetzt wird der Infusionsapparat mit einer Geschwindigkeit eingeschaltet, daß die 4—6 ccm Versuchslösung ihre tödliche Wirkung in etwa 20—40 Minuten hervorrufen.

Zwischen $^2/_3$ und $^3/_4$ der tödlichen Menge beginnt die Saitenamplitude größer und die Folge der Ausschläge unregelmäßig zu werden. Mit zunehmender Vergiftung nimmt dann die Amplitude der Saitenausschläge ab, um entsprechend dem Vorgang am Herzen gegen Ende in ein „Flimmern" überzugehen. Es treten einzelne Ausschläge von 1,5—2 Skalenteilstrichen auf, die den fühlbaren starken Extrasystolen des Herzens entsprechen.

Wenn der palpierende Finger nichts mehr fühlt — der Thorax zur Bestimmung des endgültigen Herzstillstands also eröffnet werden müßte —, läßt sich das Flimmern im Galvanometer weiter verfolgen bis die Saite plötzlich stillsteht. Da der Kammerstillstand manchmal nicht endgültig ist, die Saite also erneut kleine Ströme anzeigt, wird als Wert erst der absolut endgültige Stillstand (von mindestens einer Minute) abgelesen.

Auf künstliche Atmung kann ganz verzichtet werden, da Versuche mit und ohne keine wesentlichen Unterschiede ergeben haben.

Versuche.

I.

Präparat:

Zu 1 g pulvr. Digitalis lanata werden 20 ccm 70%iger Alkohol gegeben und 48 Std. in Kälte stehen gelassen. Dann wird zentrifugiert und die 5%ige Tinktur im Verhältnis 1:8 in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst, so daß 1 ccm Versuchslösung 6,25 mg Dig. lanata enthält.

Bemerkung.

Versuch 1—4 und 5—8 wurden je mit derselben Lösung angestellt. Es ist eine allmähliche Wirkungsabschwächung zu beobachten, die wohl auf der geringen Haltbarkeit (fermentative Einflüsse) der wässrigen Lösungen beruht.

II.

Präparat:

4 g pulvr. Droge aus einer Ampulle „Internationaler Standard 1936" werden auf 40 ccm 70%igen Alkohol gegeben. Nach 48 Stunden Stehen in Kälte wird zentrifugiert und die 10%ige Tinktur zum

Versuch 9—10 im Verhältnis 1:16 und
Versuch 11—21 im Verhältnis 1:8

in 0,9%iger NaCl-Lösung aufgelöst.

Bemerkung.

Von der in Kälte aufbewahrten Tinktur wurde für jeden der innerhalb von vier Tagen ausgeführten Versuche eine frische NaCl-Lösung angesetzt. Die Tinktur erwies sich als haltbar.

III.

Präparat:

Dasselbe wie II. (eine andere Ampulle). Die 10%ige Tinktur im Verhältnis 1:8 in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst.

Bemerkung.

Für jeden Versuch frische NaCl-Lösung. Alle Versuche innerhalb von zwei Tagen.

IV.

Präparat:

2 g aus einer Ampulle „Deutscher Standard 1938". Zubereitung wie II. Die 10%ige Tinktur im Verhältnis 1:8 in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst.

Bemerkung.

Für jeden Versuch frische NaCl-Lösung. Alle Versuche an einem Tag.

V.

Präparat:

1 g Digitalis-Blätter „Merck“ werden mit 25 ccm 96%igem Alkohol 12 Stunden in Kälte stehen gelassen. Dann $^1/_2$ Stunde sieden im Rückflußkühler, heiß durch Papier abfiltrieren und mit heißem 96%igen Alkohol nachwaschen. Abdestillieren im Vakuum und den Trockenrückstand in 70%igem Alkohol lösen.

Die 10%ige Tinktur wird für die Versuche wieder im Verhältnis 1:8 in 0,9%ige NaCl-Lösung gebracht.

Bemerkung.

Alle Versuche an zwei Tagen.

VI.

Präparat:

2 g Digitalis-Blätter „Merck“ werden mit 20 ccm 70%igem Alkohol 48 Stunden in Kälte stehen gelassen. Dann wird zentrifugiert und im Verhältnis 1:8 in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst.

Bemerkung.

Alle Versuche an zwei Tagen in jeweils frischer Lösung.

VII.

Präparat:

Strophanthin-„Boehringer“ Nr. 2198 als Stammlösung 1:1000. Davon in 0,9%iger NaCl-Lösung:

Versuch 47/48 : 1:30000
Versuch 49—51 : 1:15000.

Bemerkung.

Alle Versuche an zwei Tagen in jeweils frischer Lösung.

VIII.

Präparat:

10 mg „Verodigen“ in ganz wenig Methylalkohol gelöst und rasch 0,9%ige NaCl-Lösung dazugegeben im Verhältnis 1:100.

Bemerkung.

Alle Versuche an vier Tagen in jeweils frischer Lösung.

Ergebnisse.

Nr.	Gewicht g	Menge ccm	Dauer min	Min-Vol. ccm	Tödl. Dosis mg/kg
			I.		
1	510	3,4	18	0,189	41,7
2	670	5,0	23	0,217	46,6
3	422	3,6	28	0,128	53,3
4	451	4,5	27	0,167	62,3
5	374	3,4	27	0,126	56,9
6	430	4,1	28	0,146	59,6
7	457	4,5	35	0,128	61,5
8	425	4,6	31	0,148	67,6
			Mittelwert: 56,2 ± 3,2		
			II.		
9	425	8,2	50	0,164	120
10	655	12,9	56	0,23	122
11	363	3,8	23	0,165	131
12	450	3,9	29	0,134	108
13	390	3,9	30	0,13	125
14	401	4,1	31	0,132	128
15	467	5,5	40	0,137	147
16	440	4,3	28	0,153	122
17	389	4,5	33	0,136	145
18	429	4,5	30	0,15	131
19	470	4,3	30	0,143	114
20	401	4,1	32	0,128	128
21	435	4,2	28	0,15	121
			Mittelwert: 126,3 ± 3,0		
			III.		
22	425	3,7	24	0,154	109
23	475	4,9	32	0,153	129
24	430	3,6	20	0,18	105
25	425	3,6	28	0,128	106
26	487	3,8	30	0,127	98
27	505	5,5	43	0,128	136
28	526	4,3	25	0,172	102
			Mittelwert: 112,1 ± 4,2		

IV.

29	465	3,8	25	0,152	102
30	452	3,5	20	0,175	97
31	410	3,4	20	0,17	104
32	498	4,0	28	0,143	100
33	420	3,7	25	0,148	110
34	393	3,0	22	0,136	96

Mittelwert: 101,5 ± 2,1

V.

35	400	4,0	23	0,174	125
36	425	4,5	32	0,141	132
37	446	5,0	28	0,179	140
38	436	4,6	29	0,158	132
39	443	7,4	43	0,172	208
40	448	5,3	33	0,16	148

Mittelwert: 147,5 ± 12,5

VI.

41	596	5,9	31	0,19	124
42	385	4,4	35	0,126	143
43	390	3,9	28	0,139	125
44	401	4,8	17	0,28	149
45	435	4,7	29	0,162	135
46	482	4,5	26	0,173	117

Mittelwert: 132,2 ± 5,0

VII.

47	426	11	64	0,172	0,86
48	385	11,5	36	0,32	0,995
49	406	4,7	28	0,168	0,77
50	385	5,0	31	0,161	0,865
51	430	5,5	36	0,153	0,855

Mittelwert: 0 87 ± 0,05

VIII.

52	383	7,4	30	0,25	1,93
53	397	8,9	30	0,296	2,24
54	390	8,1	53	0,153	2,08
55	755	11,6	33	0,35	1,54
56	370	7,3	43	0,17	1,97
57	360	7,2	38	0,19	2,00
58	395	8,2	27	0,31	2,07

Mittelwert: $1{,}97 \pm 0{,}08$

Vergleich der Ergebnisse und Folgerung.

Die zur gleichen Zeit am Institut mit der zeitlosen Froschmethode erhaltenen Werte sind (Triendl):

für Präp. I. (Dig. lanata)
Mittelwert: 7000 F. D.
= 0,000143 g/g Frosch
= 143 mg/kg Frosch

für Präp. II. (int. Standard 36)

und Präp. III. (int. Standard 36)
Mittelwert: 3700 F. D.
= 0,00027 g/g Frosch
= 270 mg/kg Frosch

für Präp. IV. (deutsch. Stand. 38)
Mittelwert: 3650 F. D.
= 0,000274 g/g Frosch
= 274 mg/kg Frosch

für Präp. V. („Merck"-bl. heiß extr.)
Mittelwert: 2000 F. D.
= 0,0005 g/g Frosch
= 500 mg/kg Frosch

für Präp. VI. („Merck"-bl. kalt extr.)
Mittelwert: 2770 F. D.
= 0,000361 g/g Frosch
= 361 mg/kg Frosch

für Präp. VII. (Strophanthin)
Mittelwert: 0,011 67 ccm/g Frosch
= 0,000 000 58 g/g Frosch
= 0,58 mg/kg Frosch

für Präp. VIII. („Verodigen")
Mittelwert: 0,000 005 g/g Frosch
= 5 mg/kg Frosch.

—

Durch Vergleich mit dem Meerschweinchentiter ergibt sich folgendes Verhältnis:

	I	II III	IV	V	VI	VII	VIII
Präp.	Lanata	int. Stand. 1936	dtsch. Stand. 1938	Merck heiß	Merck kalt	Strophanthin	Verodigen
MLD Frosch mg/kg	143,0	270,0	274,0	500,0	361,0	0,58	5,0
MLD Meerschweinchen mg/kg	56,2	126,3 112,1	101,5	147,5	132,2	0,87	1,97
Faktor FD : MD	2,5	2,3	2,7	3,4	2,7	0,7	2,5

Die errechneten Faktoren zeigen an, daß die mit beiden Methoden erhaltenen Werte annähernd parallel laufen. Mit Ausnahme von Strophanthin und der heiß extrahierten „Merck"-blätter ist die MLD der Frösche 2,3—2,7 mal so groß wie die MLD für Meerschweinchen. Mit Hilfe dieser Verhältniszahlen kann man also für die verwendeten Tinkturen die Knaffl-Lenz-Methode der amtlich vorgeschriebenen Froschmethode gleichsetzen.

Die Entscheidung darüber, ob die eine Methode die andere ersetzen kann, hängt noch von weiteren Versuchen mit andersartigen Digitaliszubereitungen ab.

Zusammenfassung.

Es werden zuerst verschiedene biologische Digitalis-Auswertungsmethoden und ihre Beziehungen zueinander beschrieben. Dann wird eine Abwandlung der Knaffl-Lenz-Methode am Meerschweinchen angegeben, die mit Hilfe eines Saitengalvanometers die exakte Feststellung des Herzstillstands unter größerer Schonung des Versuchstieres gestattet. Die mit dieser Methode erhaltenen Versuchsergebnisse werden schließlich mit den zur selben Zeit von Triendl ermittelten Froschwerten verglichen, und für die verwendeten Reinsubstanzen und Folia eine befriedigende Übereinstimmung festgestellt. —

Am Schluß der Arbeit ist es mir eine ehrenvolle Pflicht, Herrn Geheimrat Straub für die freundliche Übernahme des Referates meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur

Knaffl-Lenz, Archiv für exp. Path. u. Pharm. 1928, Bd. 135, S. 285.

Führer und Straub, Archiv der Pharmazie 1926, 264, S. 96.

Nyiri und Du Bois, Ber. der ges. Physiol. 1934, 79, S. 709.

Knaffl-Lenz, Ber. der ges. Physiol. 1931, 60, S. 155.

Burn, Gaddum, Gage, Quart. J. of Pharm. 5/274, 6/161.

Gram, Ber. der ges. Physiol. 1938, 106, S. 152.

Edmunds, Lovell, Braden, J. of am. pharmaceut. Assoc. 1929, 18, 338.

Wasicky, Lasch, Schonovsky, Archiv der Pharmazie 1926, 264, 92—98.

Fromherz, Welsch, Archiv für exp. Path. 1931, 161, S. 266.

Swanson, Hargreaves, J. of am. pharmaceut. Assoc. 1928, 17: 641—645.

Gage, Quart. J. of Pharm. 1933, Vol. VI.

Knaffl-Lenz, Abderhaldens Hdb. der biol. Arbeitsmeth. Abt. IV, Teil 7b, Pharm. 2 S. 1566.

Straub, Archiv für exp. Path. und Pharm. 1937, 185, S. 457.

Triendl, noch nicht veröffentlicht.

Lebenslauf.

Am 17. Juni 1912 wurde ich, Max Stadelmayr, als Sohn des Majors Ludwig Stadelmayr und seiner Ehefrau Elsbeth, geb. Knoll, in Mannheim geboren. Ich besuchte die Volksschulen (Stieler- und Schwanthaler-Schule), dann das Luitpold-Realgymnasium in München, das Realgymnasium des württ. Landerziehungsheimes in Langenargen am Bodensee und das Reformrealgymnasium in Stuttgart, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. Die vorklinischen Semester studierte ich in München und Würzburg, wo ich im Sommersemester 1933 das med. Vorexamen ablegte; dann je ein Semester in Berlin und Greifswald, um nach weiteren vier Semestern in München im Wintersemester 1936/37 das med. Staatsexamen abzulegen. Zu Beginn des praktischen Jahres verbrachte ich drei Monate am Pathologischen Institut in München, siedelte dann am 1. März 1937 an die med. Universitätsklinik in Freiburg i. Br. über, um nach sechs Monaten den Rest am städtischen Krankenhaus in Emmendingen/Baden abzuleisten. Dort verblieb ich nach Erhalt der Bestallung am 24. Dezember 1937 bis 1. September 1938 als Assistent, vertrat dann für mehrere Wochen einen prakt. Arzt in Füssen/Allgäu und siedelte Mitte November 1938 an das Pharmakologische Institut in München über, wo ich zur Zeit tätig bin. —